

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

УДК 547.721/729+615.275+615.31:547.9

**Ф. С. ПАШКОВСКИЙ, М. Г. ГРИБОВСКИЙ, Ф. А. ЛАХВИЧ,
М. Б. ГОЛУБЕВА, Б. Б. КУЗЬМИЦКИЙ****СИНТЕЗ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ 10-ОКСА-13-АЗА-
И 11-ОКСА-13-АЗАПРОСТАНОИДОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМИ
АРОМАТИЧЕСКИМ ФРАГМЕНТОМ БОКОВЫМИ ЦЕПЯМИ***Институт биоорганической химии НАН Беларуси**(Поступила в редакцию 29.10.2013)*

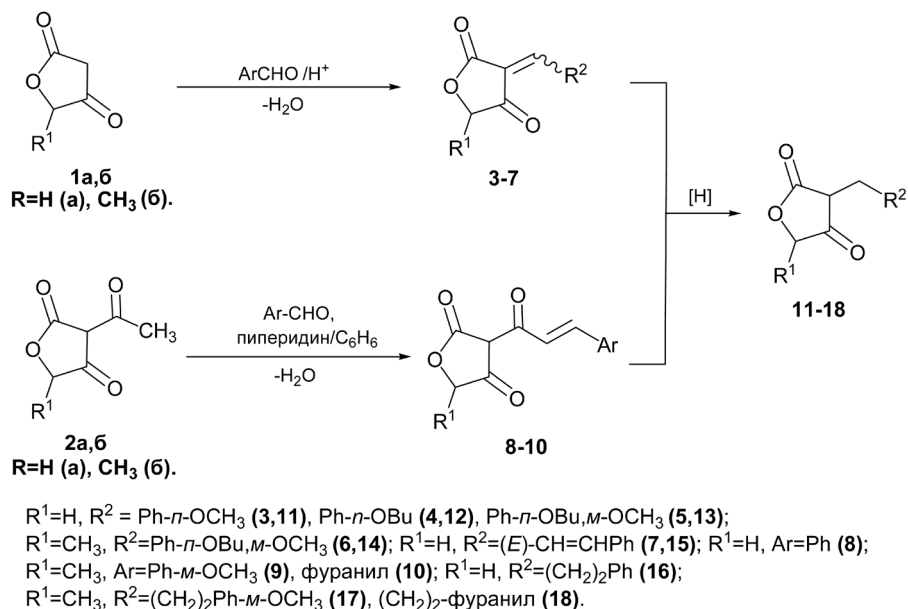
Среди биоактивных аналогов простагландинов (ПГ) и простаглицина важное место занимают соединения, у которых α - либо ω -простаноидная цепь модифицирована ароматическим фрагментом. Такие простаноиды нашли применение в медицине в качестве эффективных препаратов для лечения язвы желудка (энпростил) [1], легочно-артериальной гипертензии и болезней периферических артерий (трепростинил [2], берапрост [1, 3]), открытоугольной глаукомы (латанопрост, травопрост, биматопрост, тафлупрост) [4–6], а также для контроля родовой деятельности (сульпростон) [1]. Конец XX века ознаменовался новым всплеском химических и биологических исследований ПГ и их аналогов [7]. Этому предшествовали успехи в области идентификации в биологических тканях типов и подтипов простагландиновых рецепторов, изучения их молекулярной структуры и функций [7, 8]. Арилсодержащие простаноиды являются селективными лигандами для рецепторов ПГ и выполняют роль как их агонистов, так и антагонистов [9]. С целью поиска простаноидов селективного типа действия, избирательно взаимодействующих с конкретным подтипом ПГ-рецепторов, за последнее десятилетие осуществлен синтез большого ряда новых биоактивных аналогов ПГ с ароматическим фрагментом в боковых цепях, в том числе и гетеропростаноидов [10–19], перспективных для создания на их основе оригинальных средств для лечения глаукомы [10, 12, 17], остеопороза [11, 13] и других заболеваний. Выявлены арилсодержащие 13-азапростаноиды – селективные антагонисты PGD_2 -рецепторов – в качестве потенциальных антиаллергических средств [18, 19].

Ранее нами осуществлен синтез ряда гетероциклических 13-азапростаноидов серии В [20–30], среди которых обнаружены соединения, обладающие высокой иммуностимулирующей активностью и перспективные в качестве средств терапии приобретенных иммунодефицитов и иммунотерапии злокачественных новообразований [20–22]. Выявлен 13-азапростаноид, обладающий выраженной иммуносупрессивной активностью, который может быть использован в качестве корректора течения заболеваний, связанных с гиперчувствительностью иммунной системы к чужеродному антигену [23].

С целью дальнейшего поиска перспективных фармакологически значимых иммуномодулирующих веществ в настоящей работе нами синтезирован ряд новых 10-окса-13-азапростаноидов (29–34), 11-окса-13-азапростаноидов (35–41) с ароматическими фрагментами в боковых цепях и на модели В-клеточного (гуморального) иммунитета исследованы их иммунофармакологические свойства.

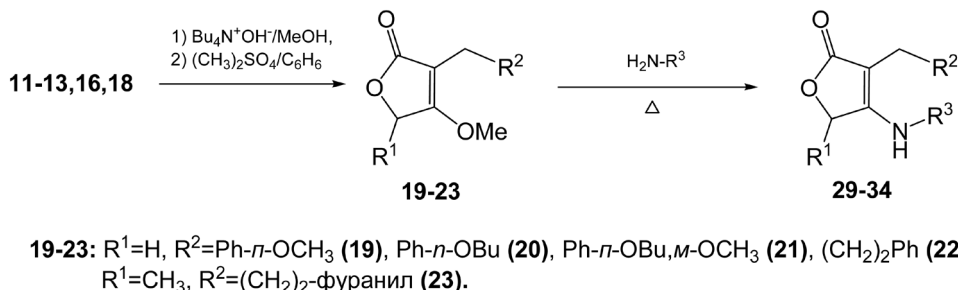
Как и в работах [24–30], синтез арилсодержащих β -дикарбонильных предшественников (11–18) целевых гетеропростаноидов нами был осуществлен на основе продуктов конденсации тетроновых (1а, б) и 3-ацетилтетроновых кислот (2а, б) с ароматическими альдегидами. Конденсация по

Кневенагелю соединений (**1a, 6**) с ароматическими альдегидами в кислой среде приводит к смеси изомерных 3-арилидентетрагидрофуран-2,4-дионов (**3–7**). Конденсация же альдегидов по ацетильной группе 3-ацетилтетроновых кислот (**2a, 6**) в основной среде дает циннамоилпроизводные (**8–10**). Селективное восстановление экзоциклической (*E,Z*)-кратной связи соединений (**3–7**) и исчерпывающее восстановление енонового фрагмента циннамоильного заместителя производных (**8–10**) гладко протекает как под действием триэтилсилана в трифторуксусной кислоте (метод *a*), так и цианоборогидрида натрия в смеси ТГФ-2 н. соляная кислота (метод *б*), при этом с высоким выходом образуются 3-арилалкилтетроновые кислоты (**11–15**) и (**16–18**) соответственно.



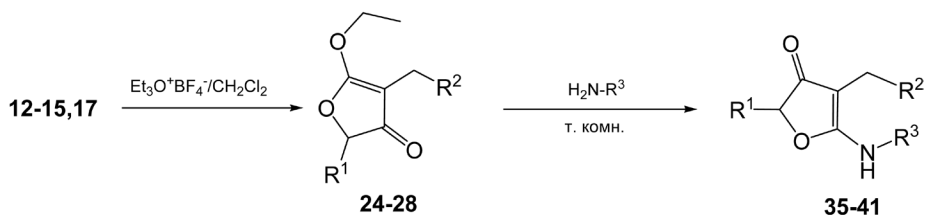
Предшественники (**11–18**) 13-азапростаноидов содержат модифицированную ароматическим фрагментом α-простаноидную цепь, а также гетероциклическую β-дикарбонильную систему, удобную для введения азотсодержащих ω-цепей путем получения енолэфиров β-дикарбонильных соединений и взаимодействия последних с алифатическими либо жирноароматическими аминами. При этом амбидентная природа тетроновых кислот, заключающаяся в химической неэквивалентности карбонильных функций их β-дикарбонильной группировки, позволяет получать два типа изомерных енольных эфиров, которые в реакции с аминами дают два вида енаминокарбонильных производных – енаминолактоны и енаминокетоны. Применительно к синтезу гетеропростаноидов это приводит к 10-окса-13-аза- и 11-окса-13-азапростаноидам серии В.

Так, алкилирование тетрабутиламмонийных солей соединений (**11–13,16,18**) диметилсульфатом дает енольные эфиры по кетонной карбонильной группе (**19–23**) в качестве единственных продуктов реакции. Кипячение последних с гептиламином и бензиламином приводит к 10-окса-13-азапростаноидам (**29–34**) с выходом 41–84%.



Напротив, реакция 3-арилалкилтетроновых кислот (**12–15, 17**) с тетрафторборатом триэтил-оксония приводит исключительно к более реакционноспособным региоизомерным енолэфирам (**24–28**), взаимодействие которых с гептиламином, бензиламином и циклогексиламином при комнатной температуре дает 11-окса-13-азапростаноиды (**35–41**) с выходом 54–76 %.

10-Окса-13-азапростаноиды (29-34)							
Номер соединения	R ¹	R ²	R ³	Номер соединения	R ¹	R ²	R ³
29	H	Ph- <i>n</i> -OCH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃	32	H	(CH ₂) ₂ Ph	(CH ₂) ₆ CH ₃
30	H	Ph- <i>n</i> -OBu	(CH ₂) ₆ CH ₃	33	H	(CH ₂) ₂ Ph	CH ₂ Ph
31	H	Ph- <i>n</i> -OBu, <i>m</i> -OCH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃	34	CH ₃	(CH ₂) ₂ -фуранил	(CH ₂) ₆ CH ₃



24-28: R¹=H, R²=Ph-*n*-OBu (**24**), Ph-*n*-OBu, *m*-OCH₃ (**25**);
R¹=CH₃, R²=Ph-*n*-OBu, *m*-OCH₃ (**26**); R¹=H, R²=(*E*)-CH=CHPh (**27**);
R¹=CH₃, R²=(CH₂)₂Ph-*m*-OCH₃ (**28**).

11-Окса-13-азапростаноиды (35-41)							
Номер соединения	R ¹	R ²	R ³	Номер соединения	R ¹	R ²	R ³
35	H	Ph- <i>n</i> -OBu	цикло-C ₆ H ₁₁	39	CH ₃	Ph- <i>n</i> -OBu, <i>m</i> -OCH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃
36	H	Ph- <i>n</i> -OBu, <i>m</i> -OCH ₃	цикло-C ₆ H ₁₁	40	H	(<i>E</i>)-CH=CHPh	цикло-C ₆ H ₁₁
37	CH ₃	Ph- <i>n</i> -OBu, <i>m</i> -OCH ₃	цикло-C ₆ H ₁₁	41	CH ₃	(CH ₂) ₂ Ph- <i>m</i> -OCH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃
38	CH ₃	Ph- <i>n</i> -OBu, <i>m</i> -OCH ₃	CH ₂ Ph				

Структура полученных простаноидов подтверждена совокупностью данных ¹H- и ¹³C ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, что отражено в экспериментальной части.

Синтезированные гетеропростаноиды (**29–41**) были исследованы на иммунотропную активность, которую оценивали по влиянию на показатели В-клеточного иммунитета: количество антителообразующих клеток (АОК) в селезенке и титры антител в крови мышей, иммунизированных эритроцитами барана (ЭБ). Величину эффекта и вектор действия соединений на иммунные реакции оценивали с помощью индекса модуляции (ИМ) иммунного ответа, выражаемого величиной отношения О/К × 100%. Титр IgM-антител выражали величиной log N, где N – титр последней в ряду разведений сыворотки, в которой наблюдается агглютинация ЭБ. Конечный результат представлен величиной индекса модуляции иммунного ответа.

Результаты исследования приведены в таблице. Как видно из таблицы, 10-окса-13-азапростаноиды (**29–31**) в дозе 5 мкг/кг интрагастрально увеличивают количество АОК в селезенке иммунизированных мышей, о чем свидетельствуют позитивные величины индекса модуляции иммунного ответа, достигающие 40–55%. Вместе с тем, очевидно, что титры IgM-антител в крови иммунизированных мышей достоверно не изменяются относительно контрольных животных. С увеличением дозы этих соединений (10 мкг/кг в/ж) активирующее влияние их на показатели гуморального звена иммунитета резко ослабевает.

Простаноиды (**32, 33**) в тестируемой дозе на показатели гуморального иммунитета заметного влияния не оказывали. После двукратного увеличения дозы этих соединений иммунотропный эффект не усиливается. Напротив, у 11-метилпростаноида (**34**) с фуранильным фрагментом в α-цепи позитивная активность появляется после введения его в дозе 10 мкг/кг.

Таким образом, в ряду 10-окса-13-азапростаноидов (**29–31**) модификация α-цепи интер-*n*-фениленовой группировкой способствует формированию у них эффекта частичного иммуномодулятора – активации образования АОК при отсутствии увеличения титра антител. Наличие терминального фенильного или фуранильного фрагмента в α-цепи (соед. **32, 34**) обуславливает резкое падение иммуномодулирующей активности. Простаноид же (**33**) с терминальными фенильными фрагментами в обеих цепях сколько-нибудь заметной активности не проявил.

11-Окса-13-азапростаноиды (**35, 37–41**) проявляют более высокую иммуномодулирующую активность по сравнению с 10-окса-13-азааналогами. Их иммунопозитивный эффект, проявляю-

щийся при введении в дозе 5 мкг/кг, с увеличением дозы соединения в 2 раза катастрофически падает. Исключение составляет простаноид (40), активность которого с увеличением дозы усиливается, но не достигает величины иммунофармакологически значимого уровня.

Среди 11-окса-13-азапростаноидов с циклогексильным фрагментом в ω -цепи следует выделить соединение (35), которое по величине иммуномодулирующей активности приближается к фармакологически значимому стимулятору иммунитета. Простаноид (35) увеличивает количество АОК в селезенке на 93–95 % с параллельным нарастанием титра сывороточных IgM-антител на 30%.

Влияние 10-окса-13-аза- и 11-окса-13-азапростаноидов на реакции гуморального иммунитета в зависимости от дозы

Номер соединения	Количество АОК в селезенке	Титр сывороточных IgM-антител	Количество АОК в селезенке	Титр сывороточных IgM-антител
	5 мкг/кг		10 мкг/кг	
29	+40*/+52*	+23	+2/+2	+0,5
30	+54*/+55*	+15	+8/+5	+9
31	+43*/+40*	+7	+4/+5	+2
32	+15/+12	+6	+8/+4	+7
33	+6/+6	+5	+5/+4	–7
34	+2/+2	+8	+25*/+30*	+16
35	+93*/+95*	+30*	+14/+16	+17
36	+15/+15	+5	+4/+3	+7
37	+42*/+40*	+12	–4/–5	–7
38	+77*/+83*	+13	+20/+18	+9
39	+60*/+54*	+24	+8/+3	+12
40	+15/+15	+5	+42*/+41*	+6
41	+114*/+120*	+52*	0/+29	+12

Примечание. В числителе индексы модуляции выработки АОК на 10^6 ядродержащих клеток, в знаменателе – на селезенку; * – $p < 0,05$ по сравнению с абсолютными показателями у контрольных мышей.

Простаноид (36) проявляет лишь тенденцию к активации показателей В-клеточного иммунитета, в то время как его 10-метильный аналог (37) достоверно увеличивает число АОК в селезенке.

Иммуностимулирующая активность простаноида (38) с бензильным фрагментом в ω -цепи в ~ 2 раза выше по сравнению с активностью его циклогексильного аналога (37). Вместе с тем величины активностей простаноидов (38, 39) свидетельствуют о том, что арилалкильная α -цепь не придает простаноиду (38) существенного преимущества по сравнению с его аналогом (39) с алкильной ω -цепью.

У 11-окса-13-азапростаноида (41), характеризующегося наличием терминального 3-метоксифенильного фрагмента в α -цепи, иммуностимулирующая активность более чем в 2 раза выше по сравнению с интерфениленовым аналогом (39). Соединение (41) при введении в дозе 5 мкг/кг внутрь в индуктивную фазу иммуногенеза увеличивает на 114% количество АОК на 10^6 спленоцитов и на 120 % их количество на всю селезенку. Клеточность селезенки увеличивается за счет специфических элементов. Титры IgM-антител в крови иммунизированных эритроцитами барана мышей возрастают на 40–50 %. По влиянию на иммунологические показатели гуморального иммунитета этот простаноид является перспективным иммуномодулирующим агентом. Ограничением является весьма строгая дозозависимость стимулирующего эффекта.

Таким образом, арилсодержащие 11-окса-13-азапростаноиды представляются более перспективными соединениями для получения на их основе иммуномодуляторов стимулирующего типа действия по сравнению с 10-окса-13-азааналогами. В ряду изученных 11-окса-13-азапростаноидов соединения 35 и 41 относятся к наиболее активным иммуномодулирующим агентам. Однако зависимость их эффекта от дозы не является линейной: в малых – оказывают активирующее действие, в средних – эффект отсутствует, в больших – могут проявлять негативное действие.

Экспериментальная часть. Температуры плавления синтезированных соединений измерены на блоке Boetius. ИК-спектры сняты на приборах UR-20 и FT IR Bomem Michelson 100 для

образцов в пленке или в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H (500 МГц) и ^{13}C (125.7 МГц) записаны на спектрометре Bruker Avance-500 для растворов в CDCl_3 с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры зарегистрированы на масс-хроматографе Accela-LCQ Fleet в режиме APСI.

Методики синтеза и физико-химические характеристики предшественников (**3–5**, **7–13**, **15–18**) протаноидов описаны нами в работах [24–27].

(E, Z)-3-(4-Бутоксигидрокси-3-метоксибензилиден)-5-метилтетрагидрофуран-2,4-дион (6). Выход 88%. ИК спектр, см^{-1} : 1290 макс., 1565, 1580, 1610, 1695 пл, 1710, 1755. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J , Гц): 1.00 т [3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, 3J 7.0], 1.52 секстет [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3J 7.0], 1.56 д (3H, CHCH_3 , 3J 7.0), 1.89 квинтет (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3J 7.0), 3.99 с (1.1H, OCH_3 Z-изом.), 4.02 с (1.9H, OCH_3 E-изом.), 4.16 2т (2H, OCH_2 , E- и Z-изом., 3J 6.5), 4.74 к (0.63H, CHCH_3 E-изом., 3J 7.0), 4.85 к (0.37H, CHCH_3 Z-изом., 3J 7.0), 6.96 д, 6.97 д (1H, $\text{H}^5_{\text{аром.}}$ E и Z-изом., 3J 8.5), 7.72 уш. д, 7.74 уш. д (1H, $\text{H}^6_{\text{аром.}}$ E и Z-изом., 3J 8.5), 7.88 с (0.37H, $\text{H}_{\text{винильн.}}$ Z-изом.), 7.91 с (0.63H, $\text{H}_{\text{винильн.}}$ E-изом.), 8.78 уш. с (0.63H, $\text{H}^2_{\text{аром.}}$ E-изом.), 8.81 уш. с (0.37H, $\text{H}^2_{\text{аром.}}$ Z-изом.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.81 (CH_3), 17.21 (CH_3), 17.36 (CH_3), 19.12 (CH_2), 30.85 (CH_2), 56.15 (CH_3), 69.05 (CH_2), 69.09 (CH_2), 78.93 (CH), 80.08 (CH), 111.68 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 112.93 (C), 113.25 (C), 115.66 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 116.65 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 125.52 (C), 126.74 (C), 133.08 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 133.94 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 149.19 (C), 149.35 (C), 154.20 (CH), 155.54 (C), 155.92 (C), 156.44 (CH), 167.88 (C), 170.43 (C), 197.59 (C), 199.33 (C). Масс-спектр: m/z 305 $[\text{MH}]^+$.

3-(4-Бутоксигидрокси-3-метоксибензил)-5-метилтетрагидрофуран-2,4-дион (14). Выход 93% (метод а), 91% (метод б). Т. пл. 78–80 °С. ИК спектр, см^{-1} : 1270 макс., 1600, 1680 уш, 1735 пл, 1765, 2390–2800 широк. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J , Гц): 0.96 т [3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, 3J 7.5], 1.44 д (3H, CHCH_3 , 3J 6.5), 1.48 секстет [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3J 7.5], 1.80 квинтет (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3J 7.0), 3.47 с (2H, CH_2Ar), 3.81 с (3H, OCH_3), 3.97 т (2H, OCH_2 , 3J 6.5), 4.75 к (1H, CHCH_3 , 3J 6.5), 6.79 с (2H $_{\text{аром.}}$), 6.80 с (1H $_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.87 (CH_3), 17.72 (CH_3), 19.20 (CH_2), 29.70 (CH_2), 31.26 (CH_2), 55.93 (CH_3), 68.86 (CH_2), 75.21 (CH), 100.19 (C), 112.41 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 113.09 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 120.29 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.09 (C), 147.15 (C), 149.32 (C), 176.69 (C), 177.25 (C). Масс-спектр: m/z 306 $[\text{M}]^+$, 307 $[\text{MH}]^+$.

Синтез енольных эфиров (**19,21,22**) осуществляли по методу [27], физико-химические характеристики соединений (**20**) и (**23**) приведены в работах [24, 27] соответственно.

4-Метокси-3-(4-метоксибензил)-2,5-дигидрофуран-2-он (19). Выход 50%. ИК спектр, см^{-1} : 1680 макс., 1755. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J , Гц): 3.52 с (2H, CH_2Ar), 3.77 с (3H, ArOCH_3), 3.92 (3H, OCH_3 енолэфира), 4.67 с (2H, CH_2 цикла), 6.81 д (2H $_{\text{аром.}}$, 3J 8.5), 7.18 д (2H $_{\text{аром.}}$, 3J 8.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.95 (CH_2), 55.25 (CH_3), 57.69 (CH_3), 65.36 (CH_2), 103.09 (C), 113.91 (2CH $_{\text{аром.}}$), 129.29 (2CH $_{\text{аром.}}$), 131.20 (C), 158.15 (C), 172.87 (C), 174.69 (C). Масс-спектр: m/z 235 $[\text{MH}]^+$.

3-(4-Бутоксигидрокси-3-метоксибензил)-4-метокси-2,5-дигидрофуран-2-он (21). Выход 70%. ИК спектр, см^{-1} : 1685 макс., 1760. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J , Гц): 0.96 т [3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, 3J 7.5], 1.47 секстет [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3J 7.5], 1.80 квинтет (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3J 7.5), 3.52 с (2H, CH_2Ar), 3.84 с (3H, ArOCH_3), 3.93 с (3H, OCH_3 енолэфира), 3.97 т (2H, OCH_2 , 3J 7.0), 4.68 с (2H, CH_2 цикла), 6.73–6.78 м (2H, $\text{H}^5_{\text{аром.}}$ + $\text{H}^6_{\text{аром.}}$), 6.85 д (1H, $\text{H}^2_{\text{аром.}}$, 4J 1.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.81 (CH_3), 19.14 (CH_2), 27.35 (CH_2), 31.19 (CH_2), 55.96 (CH_3), 57.63 (CH_3), 65.31 (CH_2), 68.71 (CH_2), 102.98 (C), 112.25 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 112.91 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 120.03 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.63 (C), 147.12 (C), 149.31 (C), 172.80 (C), 174.70 (C). Масс-спектр: m/z 307 $[\text{MH}]^+$.

4-Метокси-3-(3-фенилпропил)-2,5-дигидрофуран-2-он (22). Выход 50–52 %. ИК спектр, см^{-1} : 1680 макс., 1755. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J , Гц): 1.84 квинтет (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, 3J 7.5), 2.29 т [2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, 3J 7.5], 2.63 т (2H, CH_2Ph , 3J 7.5), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.62 с (2H, CH_2 цикла), 7.15–7.19 м (3H, $\text{H}^2_{\text{аром.}}$ + $\text{H}^4_{\text{аром.}}$ + $\text{H}^6_{\text{аром.}}$), 7.26 уш. т (2H, $\text{H}^3_{\text{аром.}}$ + $\text{H}^5_{\text{аром.}}$, 3J 7.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.75 (CH_2), 29.71 (CH_2), 35.58 (CH_2), 57.41 (CH_3), 65.21 (CH_2), 103.22 (C), 125.77 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.26 (2CH $_{\text{аром.}}$), 128.40 (2CH $_{\text{аром.}}$), 141.96 (C), 172.60 (C), 174.84 (C). Масс-спектр: m/z 233 $[\text{MH}]^+$.

Синтез енолэфира (**26**) осуществляли по методу [27], физико-химические характеристики соединений (**24,25,27,28**) приведены в работах [24,27,28].

4-(4-Бутоксигидрокси-3-метоксибензил)-2-метил-5-этокси-2,3-дигидрофуран-3-он (26). Выход 56–58%. ИК спектр, см^{-1} : 1610 (макс.), 1705. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J , Гц): 0.96 т [3H, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, 3J 7.5], 1.40 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 7.0), 1.47 секстет [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3J 7.5], 1.49 д (3H, CH_3CH , 3J 7.0), 1.80 квинтет (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3J 7.5), 3.34 с (2H, CH_2Ar), 3.84 с (3H, OCH_3), 3.97 т

[2H, OCH₂(CH₂)₂CH₃, ³J 7.0], 4.41 к (2H, OCH₂CH₃, ³J 7.0), 4.64 к (1H, CH₃CH₂, ³J 7.0), 6.75 узк. м (2H_{аром.}), 6.85 уш. с (1H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.89 (CH₃), 14.80 (CH₃), 16.59 (CH₃), 19.22 (CH₂), 25.25 (CH₂), 31.29 (CH₂), 55.93 (OCH₃), 65.66 (CH₂), 68.79 (CH₂), 83.21 (CH), 92.67 (C), 112.32 (CH_{аром.}), 112.87 (CH_{аром.}), 120.02 (CH_{аром.}), 133.23 (C), 146.78 (C), 149.18 (C), 180.21 (C), 198.46 (C). Масс-спектр: *m/z* 335 [MH]⁺.

Методика синтеза 10-окса-13-азапростаноидов типа (29–34) описана в работе [27], физико-химические характеристики соединений (30) и (34) приведены в работах [24, 27] соответственно.

4-(Гептиламино)-3-(4-метоксибензил)-2,5-дигидрофуран-2-он (29). Выход 84%. ИК спектр, см⁻¹: 1640 уш. макс., 1730, 3300 широк. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 0.88 т (3H, CH₃, ³J 7.0), 1.10–1.17 м [2H, NH(CH₂)₅CH₂CH₃], 1.19–1.31 м [6H, NH(CH₂)₂(CH₂)₃CH₂CH₃], 1.38 квинтет (2H, NHCH₂CH₂, ³J 7.0), 2.95 к (2H, NHCH₂, ³J 6.5), 3.47 с (2H, CH₂Ar), 3.78 с (3H, OCH₃), 4.39 уш. с (1H, NH), 4.63 с (2H, CH₂ цикла), 6.83 д (2H_{аром.}, ³J 8.5), 7.15 д (2H_{аром.}, ³J 8.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.05 (CH₃), 22.55 (CH₂), 26.34 (CH₂), 27.67 (CH₂), 28.82 (CH₂), 30.27 (CH₂), 31.63 (CH₂), 44.00 (CH₂), 55.25 (CH₃), 65.28 (CH₂), 92.53 (C), 114.07 (2CH_{аром.}), 129.32 (2CH_{аром.}), 130.56 (C), 158.22 (C), 163.37 (C), 176.03 (C). Масс-спектр: *m/z* 318 [MH]⁺.

3-(4-Бутокси-3-метоксибензил)-4-(гептиламино)-2,5-дигидрофуран-2-он (31). Выход 60%. ИК спектр, см⁻¹: 1640 уш. макс., 1735, 3110, 3320. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 0.88 т [3H, NH(CH₂)₆CH₃, ³J 7.0], 0.97 т [3H, O(CH₂)₃CH₃, ³J 7.5], 1.15 м [2H, NH(CH₂)₅CH₂CH₃], 1.19–1.24 м [4H, NH(CH₂)₃(CH₂)₂CH₂CH₃], 1.28 м [2H, NH(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃CH₃], 1.38 квинтет (2H, NHCH₂CH₂, ³J 7.0), 1.49 секстет [2H, O(CH₂)₂CH₂CH₃, ³J 7.5], 1.81 квинтет (2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃, ³J 7.0), 2.94 к (2H, NHCH₂, ³J 6.5), 3.48 с (2H, CH₂Ar), 3.83 с (3H, OCH₃), 3.98 т (2H, OCH₂, ³J 7.0), 4.35 уш. сигнал (1H, NH), 4.63 с (2H, CH₂ цикла), 6.73–6.81 м (3H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.89 (CH₃), 14.04 (CH₃), 19.23 (CH₂), 22.57 (CH₂), 26.39 (CH₂), 28.35 (CH₂), 28.83 (CH₂), 30.34 (CH₂), 31.29 (CH₂), 31.63 (CH₂), 44.02 (CH₂), 56.04 (CH₃), 65.24 (CH₂), 68.87 (CH₂), 92.52 (C), 112.19 (CH_{аром.}), 112.98 (CH_{аром.}), 120.09 (CH_{аром.}), 131.12 (C), 147.35 (C), 149.83 (C), 163.41 (C), 176.00 (C). Масс-спектр: *m/z* 390 [MH]⁺.

4-(Гептиламино)-3-(3-фенилпропил)-2,5-дигидрофуран-2-он (32). Выход 56%. ИК спектр, см⁻¹: 1635 уш. макс., 1730, 3300 широк. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 0.89 т (3H, CH₃, ³J 7.0), 1.22–1.34 м [8H, NH(CH₂)₂(CH₂)₄CH₃], 1.52 квинтет (2H, NHCH₂CH₂, ³J 7.0), 1.80 квинтет (2H, CH₂CH₂CH₂Ph, ³J 7.5), 2.16 т [2H, CH₂(CH₂)₂Ph, ³J 7.5], 2.62 т (2H, CH₂Ph, ³J 7.5), 3.03 к (2H, NHCH₂, ³J 7.0), 4.58 с (2H, CH₂ цикла), 4.75 уш. с (1H, NH), 7.15–7.18 м (3H_{аром.}), 7.24–7.27 м (2H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.05 (CH₃), 21.40 (CH₂), 22.56 (CH₂), 26.61 (CH₂), 28.91 (CH₂), 29.51 (CH₂), 30.45 (CH₂), 31.67 (CH₂), 35.36 (CH₂), 44.16 (CH₂), 65.41 (CH₂), 93.36 (C), 125.75 (CH_{аром.}), 128.28 (2CH_{аром.}), 128.41 (2CH_{аром.}), 142.15 (C), 162.99 (C), 176.18 (C). Масс-спектр: *m/z* 316 [MH]⁺.

4-(Бензиламино)-3-(3-фенилпропил)-2,5-дигидрофуран-2-он (33). Выход 49 %. ИК спектр, см⁻¹: 1631 (макс.), 1720, 3310 широк. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 1.82 квинтет (2H, CH₂CH₂CH₂Ph, ³J 7.5), 2.18 т [2H, CH₂(CH₂)₂Ph, ³J 7.5], 2.63 т (2H, CH₂Ph, ³J 7.5), 4.26 д (2H, NHCH₂Ph, ³J 6.0), 4.58 с (2H, CH₂ цикла), 4.80 уш. с (1H, NH), 7.14–7.39 м (10H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.38 (CH₂), 29.37 (CH₂), 35.35 (CH₂), 47.89 (CH₂), 65.42 (CH₂), 95.03 (C), 125.82 (CH_{аром.}), 126.96 (2CH_{аром.}), 128.19 (CH_{аром.}), 128.32 (2CH_{аром.}), 128.43 (2CH_{аром.}), 129.11 (2CH_{аром.}), 137.17 (C), 141.98 (C), 162.38 (C), 175.73 (C). Масс-спектр: *m/z* 308 [MH]⁺.

Методика синтеза 11-окса-13-азапростаноидов типа (35–41) и физико-химические характеристики соединения (41) описаны в работе [27].

4-(4-Бутоксибензил)-5-(циклогексиламино)-2,3-дигидрофуран-3-он (35). Выход 62%. Т. пл. 141–145 °С (из эфира). ИК спектр, см⁻¹: 1560 пл, 1575 макс., 1605, 1685, 3000–3150 широк., 3150–3310 широк. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 0.97 т [3H, O(CH₂)₃CH₃, ³J 7.5], 1.00–1.07 м (2H циклогекс.), 1.08–1.17 м (1H циклогекс.), 1.23–1.32 м (2H циклогекс.), 1.48 секстет [2H, O(CH₂)₂CH₂CH₃, ³J 7.5], 1.52–1.58 м (3H циклогекс.), 1.73–1.78 м [(2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃) + 2H циклогекс.], 3.45 с (2H, CH₂PhOBu), 3.55 м (1H, NHCH₂), 3.94 т (2H, OCH₂, ³J 6.5), 4.42 уш. д (1H, NH, ³J 8.0), 4.53 с (2H, CH₂ гетероцикла), 6.84 д (2H_{аром.}, ³J 8.5), 7.13 д (2H_{аром.}, ³J 8.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.84 (CH₃), 19.23 (CH₂), 24.12 (CH₂), 25.12 (CH₂), 25.45 (CH₂), 31.31 (CH₂), 33.25 (CH₂), 50.16 (CH), 67.81 (CH₂), 74.16 (CH₂), 90.99 (C), 114.83 (2CH_{аром.}), 129.36 (2CH_{аром.}), 130.83 (C), 157.83 (C), 177.12 (C), 192.45 (C). Масс-спектр: *m/z* 344 [MH]⁺.

4-(4-Бутоксиг-3-метоксибензил)-5-(циклогексиламино)-2,3-дигидрофуран-3-он (36). Выход 54%. Т. пл. 107–110 °С (из эфира). ИК спектр, см⁻¹: 1515 широк. макс., 1600, 1665, 3010 широк. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 0.97 т [3H, O(CH₂)₃CH₃, ³J 7.5], 0.99–1.09 м (2H циклогекс.), 1.09–1.17 м (1H циклогекс.), 1.23–1.32 м (2H циклогекс.), 1.48 секстет [2H, O(CH₂)₂CH₂CH₃, ³J 7.5], 1.53 м (3H циклогекс.), 1.71–1.78 м (2H циклогекс.), 1.81 квинтет (2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃, ³J 7.0), 3.45 с (2H, CH₂Ar), 3.55 м (1H, NHCH), 3.83 с (3H, OCH₃), 3.99 т [2H, OCH₂(CH₂)₂CH₃, ³J 6.5], 4.52 с (2H, CH₂ гетероцикла), 4.69 уш. сигнал (1H, NH), 6.71–6.78 м (2H_{аром.}), 6.80 д (1H_{аром.}, ³J 8.0). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.87 (CH₃), 19.20 (CH₂), 24.08 (CH₂), 25.09 (CH₂), 26.05 (CH₂), 31.24 (CH₂), 33.25 (2CH₂), 50.12 (CH), 56.08 (OCH₃), 68.97 (CH₂), 74.16 (CH₂), 90.87 (C), 112.19 (CH_{аром.}), 113.18 (CH_{аром.}), 120.19 (CH_{аром.}), 131.64 (C), 147.33 (C), 150.00 (C), 177.14 (C), 192.37 (C). Масс-спектр: m/z 374 [MH]⁺.

4-(4-Бутоксиг-3-метоксибензил)-5-(циклогексиламино)-2-метил-2,3-дигидрофуран-3-он (37). Выход 72 %. ИК спектр, см⁻¹: 1560 пл, 1570 макс., 1680, 3170–3310 широк. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 0.97 т [3H, O(CH₂)₃CH₃, ³J 7.5], 1.00–1.09 м (2H циклогекс.), 1.09–1.17 м (1H циклогекс.), 1.22–1.34 м (3H циклогекс.), 1.44–1.59 секстет + д + м [1.48 секстет (2H, O(CH₂)₂CH₂CH₃, ³J 7.5) + 1.51 д (3H, CHCH₃, ³J 6.5) + м (2H циклогекс.)], 1.69–1.77 м (2H циклогекс.), 1.80 квинтет (2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃, ³J 7.0), 3.46 уш. АВ-«квартет» (2H, CH₂Ar), 3.56 м (1H, NHCH), 3.82 с (3H, OCH₃), 3.98 т (2H, OCH₂, ³J 7.0), 4.75 уш. сигнал (1H, CHCH₃), 4.97 уш. сигнал (1H, NH), 6.74 д (1H_{аром.}, ³J 8.0), 6.78–6.80 м (2H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.87 (CH₃), 17.45 (CH₃), 19.20 (CH₂), 24.07 (CH₂), 25.08 (CH₂), 26.12 (CH₂), 31.24 (CH₂), 32.95 (CH₂), 33.09 (CH₂), 50.25 (CH), 56.08 (CH₃), 68.96 (CH₂), 82.31 (CH), 90.53 (C), 112.22 (CH_{аром.}), 113.20 (CH_{аром.}), 120.17 (CH_{аром.}), 131.68 (C), 147.28 (C), 149.97 (C), 175.90 (C), 194.89 (C). Масс-спектр: m/z 388 [MH]⁺.

5-(Бензиламино)-4-(4-бутоксиг-3-метоксибензил)-2-метил-2,3-дигидрофуран-3-он (38). Выход 58%. ИК спектр, см⁻¹: 1575 уш. шир, 1680, 3040, 3070, 3200–3320 широк. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 0.97 т [3H, O(CH₂)₃CH₃, ³J 7.5], 1.48 секстет [2H, O(CH₂)₂CH₂CH₃, ³J 7.5], 1.51 д (3H, CHCH₃, ³J 7.0), 1.80 квинтет (2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃, ³J 7.0), 3.46 АВ-«квартет» (2H, CH₂Ar), 3.77 с (3H, OCH₃), 3.95 т (2H, OCH₂, ³J 7.0), 4.39 д (2H, NHCH₂Ph, ³J 6.0), 4.69 уш. к (1H, CHCH₃, ³J 7.0), 4.87 уш. сигнал (1H, NH), 6.72 узк. м (3H_{аром.}), 7.01 д. д (2H, H²_{аром.} + H⁶_{аром.} бензильн. остатка, ³J 7.5, ⁴J 1.5), 7.27–7.32 м (3H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.89 (CH₃), 17.35 (CH₃), 19.22 (CH₂), 25.88 (CH₂), 31.25 (CH₂), 45.12 (CH₂), 55.98 (CH₃), 68.81 (CH₂), 82.40 (CH), 90.91 (C), 112.07 (CH_{аром.}), 112.99 (CH_{аром.}), 120.04 (CH_{аром.}), 127.00 (2CH_{аром.}), 127.85 (CH_{аром.}), 128.79 (2CH_{аром.}), 131.55 (C), 136.91 (C), 147.29 (C), 149.85 (C), 176.34 (C), 195.12 (C). Масс-спектр: m/z 396 [MH]⁺.

4-(4-Бутоксиг-3-метоксибензил)-5-(гептиламино)-2-метил-2,3-дигидрофуран-3-он (39). Выход 76%. ИК спектр, см⁻¹: 1565 пл, 1580 макс., 1685, 3075 широк, 3230 широк. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 0.87 т [3H, NH(CH₂)₆CH₃, ³J 7.0], 0.97 т [3H, O(CH₂)₃CH₃, ³J 7.5], 1.14 м [2H, NH(CH₂)₅CH₂CH₃], 1.17–1.24 м [4H, NH(CH₂)₃(CH₂)₂CH₂CH₃], 1.24–1.30 м [2H, NH(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃CH₃], 1.39 квинтет (2H, NHCH₂CH₂, ³J 7.0), 1.48 секстет + д [5H, O(CH₂)₂CH₂CH₃ + CHCH₃, ³J_(д) 6.5], 1.80 квинтет (2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃, ³J 7.0), 3.20 к (2H, NHCH₂, ³J 6.5), 3.43 уш. «АВ-квартет» (2H, CH₂Ar), 3.81 с (3H, OCH₃), 3.97 т (2H, OCH₂, ³J 6.5), 4.63 уш. сигнал (1H, CHCH₃), 5.11 уш. сигнал (1H, NH), 6.71–6.76 м (3H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.74 (CH₃), 13.89 (CH₃), 17.26 (CH₃), 19.10 (CH₂), 22.43 (CH₂), 25.83 (CH₂), 26.23 (CH₂), 28.62 (CH₂), 29.81 (CH₂), 31.20 (CH₂), 31.52 (CH₂), 41.16 (CH₂), 55.93 (OCH₃), 68.82 (CH₂), 81.99 (CH), 89.85 (C), 112.16 (CH_{аром.}), 113.08 (CH_{аром.}), 119.90 (CH_{аром.}), 131.91 (C), 147.19 (C), 149.80 (C), 176.32 (C), 194.90 (C). Масс-спектр: m/z 404 [MH]⁺.

5-(Циклогексиламино)-4-циннамил-2,3-дигидрофуран-3-он (40). Выход 61%. Т. пл. 135–139 °С (из эфира). ИК спектр, см⁻¹: 1565 пл, 1580 уш. макс., 1690, 3035, 3210 широк. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 1.11–1.22 м (3H циклогекс.), 1.27–1.36 м (2H циклогекс.), 1.55 м (1H циклогекс.), 1.64 м (2H циклогекс.), 1.89 м (2H циклогекс.), 3.09 д. д (2H, CH₂CH=CHPh, ³J 6.5, ⁴J 1.5), 3.66 м (1H, NHCH), 4.54 с (2H, CH₂ гетероцикла), 5.06 уш. д (1H, NH, ³J 8.0), 6.16 д. т (1H, CH=CHPh, ³J_{транс} 16.0, ³J₂ 6.5), 6.48 уш. д (1H, CH=CHPh, ³J_{транс} 16.0), 7.22 уш. т (1H, H⁴_{аром.}, ³J 7.0), 7.29–7.34 м (4H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.61 (CH₂), 24.41 (CH₂), 25.13 (CH₂), 33.41 (2CH₂), 50.55 (CH), 74.25 (2CH₂), 88.84 (C), 126.00 (2CH_{аром.}), 127.21 (CH), 127.84 (CH), 128.53 (2CH_{аром.}), 130.55 (CH_{винильн.}), 137.05 (C), 177.42 (C), 192.09 (C). Масс-спектр: m/z 298 [MH]⁺.

Литература

1. Collins P. W., Djuric S. W. // Chem. Rev. 1993. Vol. 93, N 4. P. 1533–1564.
2. Budev M. M., Minai O. A., Arroliga A. C. // Drugs Today (Barc). 2004. Vol. 40, N 3. P. 225–234.
3. Melian E. B., Goa K. L. // Drugs. 2002. Vol. 62, N 1. P. 107–133.
4. Holmstrom S., Buchholz P., Walt J., Wickstrom J., Aagren M. // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21, N 11. P. 1875–1883.
5. Curran M. P. // Drugs Aging. 2009. Vol. 26, N 12. P. 1049–1071.
6. Papadia M., Bagnis A., Scotto R., Traverso C. E. // Expert. Opin. Pharmacother. 2011. Vol. 12, N 15. P. 2393–2401.
7. Burk R. M. // Ann. Rep. Med. Chem. 2008. Vol. 43. P. 293–309.
8. Кузьмицкий Б. Б., Голубева М. Б., Любин Г. С., Пашковский Ф. С., Щукина Е. М., Лахвич Ф. А. // Сб. науч. трудов «Биорегуляторы: исследование и применение» (вып. 2). Минск, 2008. С. 33–39.
9. Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F. // Physiol. Rev. 1999. Vol. 79, N 4. P. 1193–1226.
10. Das S., Chandrasekhar S., Yadav J. S., Grée R. // Chem. Rev. 2007. Vol. 107, N 7. P. 3286–3337.
11. Xiao Y., Araldi G. L., Zhao Z., Reddy A., Karra S., Brugger N., Fischer D., Palmer E., Bao B., McKenna S. D. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18, N 2. P. 821–824.
12. Feng Z., Hellberg M. R., Sharif N. A., McLaughlin M. A., Williams G. W., Scott D., Wallace T. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17, N 2. P. 576–584.
13. Ohta C., Kuwabe S.-i., Shiraishi T., Shinohara I., Araki H., Sakuyama S., Makihara T., Kawanaka Y., Ohuchida S., Seko T. // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74, N 21. P. 8298–8308.
14. Nair S. K., Matthews J. J., Cripps S. J., Ma C., Dovalsantos E. Z., Grubbs A. W., Sach N. W., Ten Hoeve W., Koster H., Flahive E. J., Tanis S. P., Renner M., Van Wiltenburg J. // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51, N 11. P. 1451–1454.
15. Kambe T., Maruyama T., Naganawa A., Asada M., Seki A., Maruyama T., Nakai H., Toda M. // Chem. Pharm. Bull. 2011. Vol. 59, N 12. P. 1494–1508.
16. Kambe T., Maruyama T., Nakai Y., Yoshida H., Oida H., Maruyama T., Abe N., Nishiura A., Nakai H., Toda M. // Bioorg. Med. Chem. 2012. Vol. 20, N 7. P. 2235–2251.
17. Hu K.-Z., Ma J., Qiu S., Zheng X., Huang P.-Q. // J. Org. Chem. 2013. Vol. 78, N 5. P. 1790–1801.
18. Mitsumori S., Tsuru T., Honma T., Hiramatsu Y., Okada T., Hashizume H., Inagaki M., Arimura A., Yasui K., Asanuma F., Kishino J., Ohtani M. // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46, N 12. P. 2436–2445.
19. Mitsumori S., Tsuru T., Honma T., Hiramatsu Y., Okada T., Hashizume H., Kida S., Inagaki M., Arimura A., Yasui K., Asanuma F., Kishino J., Ohtani M. // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46, N 12. P. 2446–2455.
20. Патент РБ 10155 (2007).
21. Пашковский Ф. С., Щукина Е. М., Лахвич Ф. А., Кузьмицкий Б. Б., Голубева М. Б., Любин Г. С. // Докл. НАН Беларуси. 2009. Т. 53, № 3. С. 63–66.
22. Патент РБ 14662 (2011).
23. Патент РБ 15448 (2012).
24. Пашковский Ф. С., Щукина Е. М., Грибовский М. Г., Лахвич Ф. А. // ЖОрХ. 2008. Т. 44, вып. 5. С. 667–680.
25. Пашковский Ф. С., Щукина Е. М., Лахвич Ф. А. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2002. № 4. С. 67–71.
26. Лахвич Ф. А., Пашковский Ф. С., Лис Л. Г. // Весці АН БССР. Сер. хім. навук. 1987. № 5. С. 53–59.
27. Пашковский Ф. С., Щукина Е. М., Грибовский М. Г., Лахвич Ф. А. // ЖОрХ. 2006. Т. 42, вып. 4. С. 545–559.
28. Пашковский Ф. С., Грибовский М. Г., Лахвич Ф. А. // Докл. НАН Беларусі. 2006. Т. 50, № 3. С. 69–72.
29. Пашковский Ф. С., Щукина Е. М., Лахвич Ф. А., Кузьмицкий Б. Б., Голубева М. Б., Конопля Н. А., Любин Г. С. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2009. № 2. С. 57–62.
30. Пашковский Ф. С., Щукина Е. М., Лахвич Ф. А., Кузьмицкий Б. Б., Голубева М. Б., Любин Г. С. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2011. № 2. С. 45–50.

F. S. PASHKOVSKY, M. G. GRIBOVSKY, F. A. LAKHVICH,
M. B. GOLUBEVA, B. B. KUZMITSKY

SYNTHESIS AND IMMUNOMODULATING ACTIVITY OF 10-OXA-13-AZA- AND 11-OXA-13-AZAPROSTANOIDS WITH THE SIDE CHAINS MODIFIED BY THE AROMATIC FRAGMENT

Summary

Synthesis of new 10-oxa-13-aza- and 11-oxa-13-azaprostanooids of B series with aromatic moieties in the side chains has been accomplished from tetronic and 3-acetyltetronic acids. The immunopharmacological activities of prostanooids obtained have been estimated using the B-cellular immune response model. It has been found that, among the tested compounds, 11-oxa-13-azaprostanooids appear to be more promising immunostimulating agents as compared to 10-oxa-13-aza-analogues.